Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Review Open Access

Tratamentul cancerului gastric- o provocare actuală

Mihaela Andonic[1,2] *, V. Scripcariu[2]
1. Clinica I Chirurgie, Spitalul Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon" Iași
2. Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa ", Iași

Abstract. Gastric adenocarcinoma remains one of the most aggressive and difficult to manage neoplasia, maintain one of the fastest cancer progression rates, despite decades of research which have enabled better understanding of the specific molecular biology and signaling pathways. At this time, the success rate of gastric cancer treatment has risen, not only through the refinement of the surgical technique but also through the novel chemotherapeutic drugs and strategies. These success rates also represent a statement of the importance of a complexly orchestrated interdisciplinary approach, especially when referring to the surgically challenging or advanced stages. Molecular diagnostic techniques enabled the partial genetic mapping, thus identifying potential future immunotherapy agents. Further identification of risk factors, alongside widening the array of screening test can represent a future strategy in reducing morbidity and mortality

Keywords: Gastric Cancer, Chemotherapy, HER2-NEU, Immunohistology

1. Introducere

Cu aproximativ 7,6 milioane de decese anual, cancerul este una dintre cauzele principale de mortalitate la nivel mondial (1). Aproximativ 25% din cancerele gastrice sunt descoperite întâmplător în timpul efectuării unui examen imagistic, la endoscopie sau în intervențiile chirurgicale pentru alte boli ale tubului digestiv. Un punct de cotitură în elucidarea cauzelor apariției și tratamentul patologiei gastrice s-a produs o dată cu identificarea rolului bacteriei Helicobacter pylori în apariția ulcerului gastric peptic și a cancerului gastric, dar și asocierea unor factori de risc legați de stilul de viață precum alcoolul sau tutunul(2). Incidența apariției cancerului gastric variază foarte mult între diferitele zone geografice, cu un maxim de incidență în Asia comparativ cu Statele Unite. Acest aspect explică existența unor ghiduri de diagnostic și programe de screening în țări precum Japonia sau Coreea de Sud, dar care lipsesc în țări dezvoltate precum America.

În ciuda incidenței crescute a cancerului gastric, diagnosticul este stabilit în multe cazuri în stadiile avansate, ceea ce semnifică un prognostic rezervat, deși terapia cancerului gastric este una care a beneficiat mult în ultimul deceniu în urma identificării de noi molecule ce pot fi folosite în terapia imunologică si genetică.

Cauza principală a prognosticului scăzut pe termen lung rămâne heterogenitatea histopatologică intratumorală. Biomarkerii precum HER2 și C-met au beneficiat de numeroase cercetări care au încercat să demonstreze o corelație între nivelul expresiei

Corresponding author *e-mail: doctormihaela@yahoo.com,
Received: January 5, 2024; Accepted: January 28, 2024; Published: March 31,2024
Citation : Andronic Mihaela, Scripcariu V. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2024 ; 20(1) : 1 - 9, [Article in Romanian]. DOI: 10.7438/JSURG.2024.01.01
Copyright: © 2024 Andronic Mihaela et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

acestora, chimioterapie și supraviețuire în cancerul gastric. Receptorul pentru factorului de creștere epidermică (HER2) este un membru al familiei de receptori al factorului de creștere epidermic a receptorilor tirozin kinazelor. Când sunt activate, proteinele HER homodimerizează sau heterodimerizează și inițiază căi complicate de semnalizare celulară care conduc la proliferarea celulară, oncogeneză și metastazarea celulelor tumorale. În special, un studiu recent a evidențiat importanța HER2 ca biomarker predictiv pentru eficacitatea terapiei imune la pacienții cu cancer gastric în stadiu 4.(3)

Amplificarea genei HER2/neu și supraexpresia proteinei HER2 a fost observată în cancerul gastric și în cel de joncțiune gastroesofagiană în numeroase studii (4). Având o supraviețuire precară, acești pacienți pot beneficia de identificarea a noi ținte moleculare pentru tratamentul chimioterapic, așa cum este HER2 în scopul îmbunătățirii prognosticului și adaptarea unui plan terapeutic adecvat fiecărui caz.

Rolul terapiilor țintite și a chimioterapiei este să atace în primul rând celulele canceroase în mod direct. De aceea, studiile clinice se concentrează în prezent pe inhibitorii punctelor de control imune (ICI), care includ moartea anti-programată-1 (PD-1), anti-PD-L1 și limfocitele T anti-citotoxice antigenul 4 (CTLA-4) (figura 1). ICI sunt din ce în ce mai mult administrate la pacienții cu tumori maligne în stadiu avansat la care au eșuat multiple scheme de tratament convenționale. Mai mult decât atât, unii biomarkeri, precum PD-L1 și instabilitatea microsatelită (MSI-H) au fost demonstrați ca factori de predicție în răspunsul pacienților în terapia bazată pe ICI(5).

Un studiu din 2010, efectuat în 122 de centre din 24 de țări (ToGA), a avut ca principal scop evaluarea răspunsului pacienților cu neoplasm în stadiu avansat, dar HER2 pozitiv 2+/3+ (dozat prin metode de inumhistochimie și hibridizare in-situ), în cazul chimioterapiei neoadjuvantă cu trastuzumab . Rezultatele acestui studiu internațional de faza a 3-a au arătat o reducere de 26% a mortalității atunci când a fost adăugat Transtuzumab la regimul standard de tratament (6). Un al doilea studiu din 2014 efectuat pe 59 de pacienți a avut ca scop identificarea supraviețuirii pe termen lung, la pacienții cu HER2 pozitiv ce au urmat în preoperator chimioterapie apoi efectuată intervenția chirurgicală (Magic Trial). Rezultatele au fost promițătoare, post operator supraviețuirea a crescut la 22 de luni.

Ratele raportate ale supraexpresiei HER-2 sunt variabile dar acestea sunt mai frecvente pentru tumorile de joncțiune gastro-esofagiană (24-35%), comparativ cu cele gastrice (9.5-21%) (7) . Subtipurile histologice cele mai predispuse a fi Her-2 pozitive sunt cel intestinal (16-34%), comparativ cu cel difuz (2-7%) sau mixt (5-20%) (8).

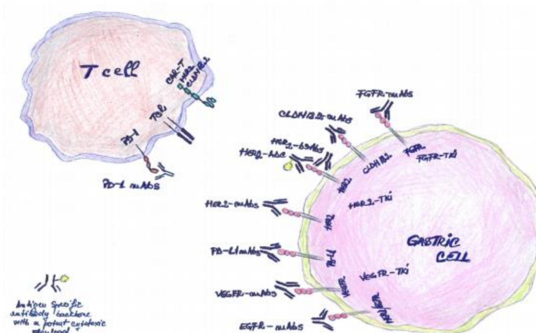


Figura 1. Receptorii pentru terapia biologică și imunoterapie - colecția personală

În schimb, extensia limfadenectomiei în cancerul gastric și de joncțiune gastro-esofagiană s-a dovedit a fi un indicator prognostic independent pentru supraviețuire și intervalul liber de boală (9).

Tratamentul chirurgical și chimioterapic cancerului gastric a evoluat semnificativ în ultimii câțiva ani, odată cu apariția unor noi imunoterapii și terapii țintite pentru pacienții în

diferite stadii ale bolii. În acest articol, rezumăm conduita chirurgicală și chimioterapică în tratamentul cancerului gastric și oferim o actualizare privind gestionarea cancerului gastric localizat și metastatic. De asemenea, menționăm heterogenitatea importantă legată de capacitățile de tratament în funcție arealurile geo-politice, de aici rezultând și absența unui consens privind abordul terapeutic.

2.Cancerul gastric localizat

Până în prezent, în cazul unei cancer gastric, cu extensie limitată local, în absența diseminărilor secundare, rezecția chirurgicală reprezintă o condiție sine qua non în obținerea unei posibile curabilități. Au fost stabilite mai multe abordări terapeutice pentru a reduce riscul de recidivă și pentru a îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung, inclusiv chimioterapia perioperatorie, chimioterapie adjuvantă .

Chirurgia paliativă se adresează simptomelor grave precum sângerări sau obstrucția ce se poate dezvolta la un pacient cu cancer gastric local avansat sau metastatic. Chirurgia ca metodă de ameliorare a simptomelor poate fi apoi considerată o opțiune, iar gastrectomia paliativă, gastrostoma sau jejunostoma este selectată în funcție de rezecabilitatea tumorii primare și / sau riscurile chirurgicale asociate gestului. Rolul reducerii volumului tumoral în cancerul gastric este minim și se poate aplica doar acelor cazuri la care se preconizează dezvoltarea unei simptomatologii severe sau a unor complicații, precum și în cazurile în care poate prelungii speranța de viață.

2.1 Tratamentul chirurgical

Chirurgia în cancerul gastric variază în funcție de stadializare. Astfel, dacă pentru stadiile incipiente tratamentul de elecție este reprezentat de rezecția endoscopică, pentru restul gastrectomia este procedura chirurgicală principală standard efectuată cu intenție curativă. De asemenea trebuie menționate intervențiile chirurgicale paliative sau de reducere tumorală (fără viză curativă).

Exciziile tumorale cu rol de radicalitate se împart în 2 tipuri.

Rezecțiile endoscopice pot fi efectuate pentru cancerul gastric incipient, *early cancer*, tipuri de cancer (T1a) dacă sunt limitate în mod clar la mucoasă, bine diferențiate, ≤2 cm și neulcerate [III, B]. Riscul metastatic al ganglionilor limfatici în acest grup este practic nul.. Rezecția mucoasei (EMR) este acceptabilă pentru leziunile mai mici decât 10 –15 mm cu o probabilitate foarte scăzută de histologie avansată(10). Cu toate acestea, ghidul Societății Europene pentru Endoscopie Gastrointestinală recomandă disecția endoscopică a submucoasei (ESD) ca tratament de elecție pentru cele mai multe leziuni neoplazice superficiale gastrice(10). Se practică două tipuri de rezecție endoscopică EMR și EDS.

EMR reprezintă procedura prin care se ridică leziunea, împreună cu mucoasa din jur. Acest procedeu presupune injectarea la nivel de submucoasă a unei soluții saline (normo- sau hipertonică) și îndepărtarea leziunii folosind un bisturiu electrocauter de înaltă frecvență.

EDS reprezintă procedura prin care mucoasa care înconjoară leziunea este circumferențial incizată cu un electrocauter de înaltă frecvență, iar stratul submucoasei este disecat de stratul muscular adiacent.

Gastrectomia cu limfodisecție poate asocia ca gest chirurgical multiple variante tehnice în funcție de stadiul tumorii. Procedura chirurgicală standard pentru tumorile gastrice cu ganglioni pozitivi sau în stadiul T2-T4a este gastrectomia totală sau distală, în funcție de localizarea tumorii primare. Gastrectomia distală are indicație atunci când poate fi obținută o limită de siguranță proximală. Gastrectomie totală cu splenectomie trebuie luată în considerare pentru tumorile care sunt localizate de-a lungul marii

curburi și diseminare ganglionară. În cazul localizărilor tumorale la nivelul joncțiunii esogastrice, gastrectomia proximală va asocia esofagectomie distală.

Grupul ganglionar N1 cuprinde ganglionii situați de-a lungul micii curburi gastrice (stațiile 1, 3, 5) si, respectiv, de-a lungul marii curburi (stațiile 2, 4, 6); grupul ganglionar N2 cuprinde ganglionii situați de-a lungul arterei gastrice stângi (stația 7), arterei hepatice comune (stația 8), trunchi celiac (stația 9) si arterei splenice (stația 10, 11).

Rezecția D1 presupune gastrectomia totală sau subtotală distală asociată cu rezecția micului si marelui epiploon, incluzând stațiile limfatice perigastrice (grupul N1). Limfoadenectomia D2 asociază rezecției îndepărtarea peritoneului bursei omentale în bloc cu foița superioară a mezocolonului transvers si disecția vasculară (grupul N2).

Diferența dintre limfodisectia de tip D3 si D4 este reprezentată evidarea grupelor ganglionare paraaortice (stația 16), din rădăcina mezenterului (stația 14) și de-a lungul arterei colice medii (stația 15). Extensia limfadenectomiei în cancerul gastric și de joncțiune gastro-esofagiană s-a dovedit a fi un indicator prognostic independent pentru supraviețuire și intervalul liber de boală (12). În prezent este considerată tehnica standard pentru cancerul gastric limfadenectomia D2 (13) în timp ce localizarea la nivelul joncțiunii gastro-esofagiane impune și evidarea ganglionară mediastinală inferioară (14)

Stadializarea TNM preoperatorie permite de asemenea adaptarea gestului chirurgical. În principiu, limfadenectomia D1 sau un D1+ este indicată pentru tumorile T1N0 în timp ce D2 pentru N pozitiv sau tumori T2-T4.

Din punct de vedere chirurgical limfodisecția ganglionară trebuie sa fie standardizată și asociată rezecției chirurgicale, orice omisiune de stație ganglionară predispune la recidivă tumorală și încadrare sub sau supra stadializare tumorală(11).

2.2 Tratamentul oncologic clasic

Neoadjuvanța reprezintă pentru multe țari elementul standard în tratamentul cancerului gastric. Un rol important în standardizarea chimioterapiei l-au avut 2 studii efectuate în mai multe centre, studiul MAGIC de faza III și studiul FLOT4-AIO de fază II/III(15). Studiul MAGIC a marcat un progres semnificativ în domeniul chimioterapiei preoperatorii pentru cancerul gastric rezecabil. În acest studiu de fază III, 503 pacienți cu adenocarcinom gastric, gastroesofagian rezecabil sau adenocarcinom esofagian inferior au fost incluși în studiu. Pacienții din grupul experimental au primit trei cicluri preoperatorii și trei postoperatorii de epirubicină, cisplatină și fluorouracil (16). Rezultatele pentru studiul de fază II/III au evidențiat că regimul FLOT(fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin și docetaxel) a îmbunătățit supraviețuirea globală în cadrul lotului de studiu, la 50 de luni față de 35 de luni. Astfel, regimului FLOT este recomandat ca neoadjuvanța de elecție în cazul cancerului gastric rezecabil.(17,18).

Chimioterapia adjuvantă este recomandată pacienților în stadiul 2 și 3, sau celor care au avut efectuat gestul chirurgical, scopul fiind acela de a îmbunătăți supraviețuirea la distanță. Încadrarea pacienților într-un anumit stadiu preoperator poate fi diferit de stadiul decelat intraoperator sau rezultatului final anatomo-patologic. De aceea, cazurile care ar fi avut indicație de chimioterapie preoperatorie, beneficiază de tratament oncologic postoperator, cu rezultate similare. Studii randomizate sau ne-randomizate confirmă beneficiile clare ale radio-chimioterapiei postoperatorii în cazul disecției optimale D2 (19,20). Controverse există în cazul beneficiilor aduse de radioterapia postoperatorie (RT). Limfadenectomiile insuficiente prezintă de

asemenea beneficii în urma chimioterapiei adjuvante ce reprezintă practic extensia gestului chirurgical. În cazul rezecțiilor de tip R1, studiul retrospectiv olandez D1D2 a evidențiat îmbunătățirea semnificativă a supraviețuirii la distanță și ratele de recurență locală scăzută după CRT adjuvantă, date confirmate de alte studii retrospective ulterioare (21,22).

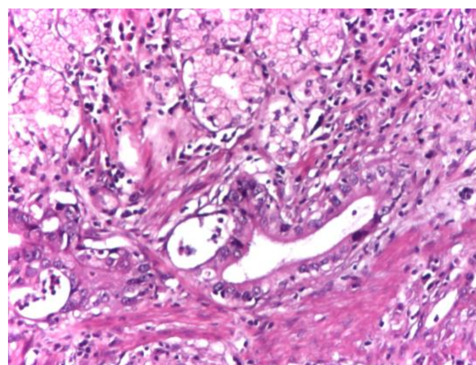
2.3 Terapia biologică și imunoterapia

Agenții farmacologici tip anticorpi monoclonali anti-HER2 și anti-factorul de creștere a endoteliului vascular (VEGF) au momentan indicație doar în cazul cancerul gastric avansat local sau metastatic, în prima și, respectiv a doua linie. Rolul terapiei țintite în pre operator sau adjuvant este încă neclar, fiind subiectul unor studii în desfășurare. În aceeași situație se regăsește și ICI. Pe baza mai multor studii clinice de fază III, inhibitorii morții programate 1 (PD-1) au fost aprobați pentru tratamentul de primă și a treia linie al cancerului gastric nerezecabil/metastatic în diferite țări.(17,18,23)

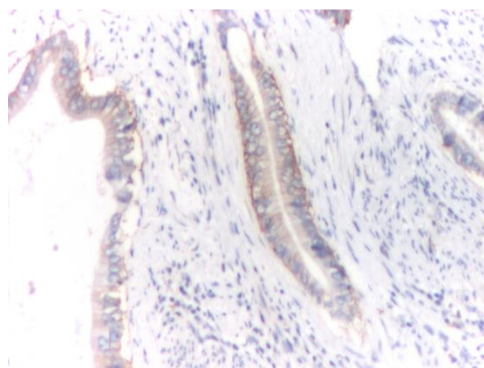
Cancerul gastric metastatic

Tratamentul standard pentru cancerul gastric metastatic rămâne chimioterapia, cu excepția situațiilor în care se impune gestul chirurgical în regim de urgență, în fața unor complicații mecanice sau hemoragice. Agenții citotoxici clasici, inclusiv fluoropirimidină, platină, taxani și irinotecan, reprezintă principalul tratament în cancerul gastric avansat. În general, fluoropirimidina (fluorouracil, capecitabină și S-1) combinată cu platină este utilizată ca terapie de bază în prima linie. Oxaliplatina este considerată a fi la fel de eficientă ca cisplatina. (24).

O atenție deosebită se acordă IHC în cancerul gastric, în special evaluarea expresiei HER2 neu, fie în piesa de exereză chirurgicală sau în biopsia prelevată endoscopic în cazul tumorilor aparent nerezecabile. Testarea HER2 este recomandată la toți pacienții care urmează chimioterapie pentru tumori nerezecabile /cancer gastric metastatic. Chimioterapia standard actuală asociază anticorpul monoclonal în cazul tumorilor gastrice ce prezintă proteina HER2-neu pozitiv.(Fig.2)



Adenocarcinom slab diferențiat,colorație Hematoxilin-eozină, cu marcaj HER2-neu, 10x



Adenocarcinom bine diferențiat, colorație hematoxilin-eozină, marcaj HER2-neu, 20x

Figura 2. Aspect microscopic cancer gastric

3.1 Tumorile HER2- pozitive

Tumorile HER2- pozitive sunt caracterizate de supraexpresia HER2, care se traduce prin hiperproducția unei proteine cu rol de factor de creștere, caracteristică unor tipuri de oncogeneză.(25) Trastuzumab este un anticorp monoclonal care se leagă de domeniul extracelular al receptorului HER2 și inhibă calea de semnalizare HER2(26). Studiul multicentric de fază III ToGA a evidențiat o îmbunătățire

semnificativă în supraviețuirea pacienților cu adenocarcinom avansat de joncțiune gastric și gastroesofagian HER2-pozitiv tratați cu trastuzumab plus cisplatină și fluoropirimidină, comparativ cu cel al pacienților tratați numai cu chimioterapie clasică (OS mediană 13,8 vs. 95% CI 0,0–0,91; p = 0,0046). În cadrul analizei de subgrup post-hoc, supraexpresia HER-2 (IHC3+ sau IHC2+ și FISH-pozitiv) a evidențiat o îmbunătățire a supraviețuirii (supraviețuire globală mediană 16,0 vs. 11,8 luni, riscul relativ 0,65, coeficient informațional 95% 0,51–0,83; p = 0,036).(6)

În ciuda rezultatelor foarte bune raportate în cazul utilizării trastuzumab, există 2 limitări majore: prezența hiperexpresiei HER2 în cancerul gastric este mai mică de 20% din cazuri, heterogenitatea tumorală, capacitatea de a dezvolta rezistența la trastuzumab. O caracteristică importantă a cancerului gastric o reprezintă capacitatea acestuia de a pierde supraexpresia proteinei HER2.

Pentru a depăși aceste provocări, este necesară identificarea și studierea unor noi agenți terapeutici, cum ar fi anticorpii medicamentos conjugați și anticorpi bispecifici țintiți HER2 (27,28).

3.2. Tumorile HER2-negative

În cazul tumorilor HER2-negative, ghidurile actuale recomandă chimioterapie paliativă de primă linie constând în fluoropirimidină (oral sau intravenos) combinată cu derivați de platină. Cel mai des utilizat chimioterapic, în ciuda toxicității sale mari, este cisplatina. În plus, combinația de 5-Flourouracil(FU)/levofolinat (LV) și oxaliplatină (FOLFOX) prezintă o eficacitate demonstrată și este deosebit de utilă la pacienții cu fenomene ocluzive sau dificultăți la administrarea orală.(29,30)

3.3Terapia biologică/Imunoterapia

În ultimii ani, ICI (monoterapie sau în asociere cu alte medicamente) a permis introducerea ca un nou standard de tratament pentru un număr mare de afecțiuni maligne, inclusiv cancerul gastric avansat, și au demonstrat o eficacitate clinică bună.(31)

4.Concluzii

În momentul implementării în țările asiatice a programelor de screening abordarea medicală și chirurgicală a cancerului gastric s-a schimbat la nivel mondial, cu creșterea semnificativă a supraviețuirii și scăderea mortalității și morbidității.

Al doilea punct important în abordarea cancerului gastric și nu numai este accentul pus pe cercetarea biologică care a permis apariția unor noi scheme terapeutice personalizate cu răspuns adecvat tumoral.

Declarația de conflict de interese

Autorii nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90
2. Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma. Gastroenterology. 2 015;149(5):1153–1162.
3. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* 2021; 600:727–730
4. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and

gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. Archives of pathology & laboratory medicine. 2012;136(6):691-7. Epub 2012/06/01.

5. Han S., Chok A.Y., Peh D.Y.Y., Ho J.Z.-M., Tan E.K.W., Koo S.L., Tan I.B.-H., Ong J.C.-A. Distinct clinical trajectory, metastatic sites, and immunobiology of microsatellite instability-high cancers. *Front. Genet.* 2022; 13:933475. doi: 10.3389/fgene.2022.933475.
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742):687-97. Epub 2010/08/24.
7. Choi A, Kim J, Caho J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. World journal of gastroenterology: WJG. 2015 Jun 28; 21(24): 7343–7348
8. Hede K. Gastric cancer: trastuzumab trial results spur search for other targets. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(19):1306-7. Epub 2009/09/17.
9. Narikazu Boku, HER2-positive gastric cancer. International gastric cancer journal, January 2014, Volume 17, Issue 1, pp 1-12
10. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy 2015; 47: 829–854
11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). Gastric Cancer. 2017 Jan;20(1):1-19. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4
12. Narikazu Boku, HER2-positive gastric cancer, International gastric cancer journal, January 2014, Volume 17, Issue 1, pp 1-12
13. Giuliani A, Miccini M, Basso L. Extent of lymphadenectomy and perioperative therapies: two open issues in gastric cancer. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(14):3889-904. Epub 2014/04/20
14. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. Journal of surgical oncology. 2013;107(3):259-64. Epub 2012/04/20.
15. Wen-Long Guan, Ye He, Rui-Hua Xu, Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives, J Hematol Oncol. 2023; 16: 57. Published online 2023 May 27. doi: 10.1186/s13045-023-01451-3
16. Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;**355**(1):11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
17. Ajani JA, et al. Gastric cancer, version 2, 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2022;**20**(2):167–192. doi: 10.6004/jnccn.2022.0008.
18. Lordick F, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for

diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;**33**(10):1005–1020.
doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.

19. Kim S, Lim DH, Lee J et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 1279–1285
20. Park SH, Sohn TS, Lee J et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumours trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2015; 33: 3130–3136
21. Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 2430–2436
22. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2014; 21: 1107–1114
23. Wang FH, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021. Cancer (London) 2021;41(8):747–795. doi: 10.1002/cac2.12193.
24. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives-Long Guan, Ye He, and Rui-Hua Xu. J Hematol Oncol. 2023; 16: 57. Published online 2023 May 27. doi: 10.1186/s13045-023-01451-3
25. Meric-Bernstam F., Johnson A.M., Dumbrava E.E.I., Raghav K., Balaji K., Bhatt M., Murthy R.K., Rodon J., Piha-Paul S.A. Advances in HER2-targeted therapy: Novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer. Clin. Cancer Res. 2019; 25:2033–2041. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2275
26. Impact of HER2 on prognosis and benefit from adjuvant chemotherapy in stage II/III gastric cancer patients: a multicenter observational study, Xianchun Gao, Yuanyuan Lu, Zengshan Li, Lei Shang, Han Liang, Kaichun Wu, Jingyu Deng, Yingtai Chen, Yongzhan Nie, Int J Surg. 2023 May; 109(5): 1330–1341.Published online 2023 Apr 12. doi: 10.1097/JS9.0000000000000370
27. Abali H, Yalcin S, Onal HC, et al. A phase II study of the combination of oxaliplatin, capecitabine, and trastuzumab and chemoradiotherapy in the adjuvant setting in operated patients with HER2-positive gastric or gastroesophageal junction cancer (TOXAG Study): a Turkish Oncology Group Study. Am J Clin Oncol 2021; 44:301–307
28. Hofheinz RD, Hegewisch-Becker S, Kunzmann V, et al. Trastuzumab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel as perioperative treatment for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: a

phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Gastric Cancer Study Group. Int J Cancer 2021; 149:1322–1331.

29. Shah M.A., Bang Y.J., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P., Bruey J.M., Smith D., McCaffery I., Shames D.S., et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without Onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: The MET Gastric randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2017; 3:620–627. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5580.

30. Yoon H.H., Bendell J.C., Braiteh F.S., Firdaus I., Philip P.A., Cohn A.L., Lewis N., Anderson D.M., Arrowsmith E., Schwartz J.D., et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced oesophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: A randomized, double-blind, multicentre Phase II trial. Ann. Oncol. 2016; 27:2196–2203. doi: 10.1093/annonc/mdw423.

31. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibodies in cancer. N. Engl. J. Med. 2012; 366:2443–2454. doi: 10.1056/N